

MEDICINAL COMPOSITION

Patent Number: JP10081633
Publication date: 1998-03-31
Inventor(s): TSUJITA YOSHIO; FUJIWARA TOSHIHIKO; SADA TOSHIO; MAEDA NAOYUKI
Applicant(s):: SANKYO CO LTD
Requested Patent: ☐ JP10081633
Application Number: JP19970183376 19970709
Priority Number (s):
IPC Classification: A61K45/06 ; A61K31/215 ; A61K31/35 ; A61K31/40 ; A61K31/41 ; A61K31/415 ; A61K31/435 ; A61K31/55 ; A61K38/00
EC Classification:
Equivalents:

Abstract

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a medicinal composition comprising a combination of medicine such as an angiotensin II receptor antagonist and/or an angiotensin converting enzyme inhibitor with HMG-CoA reductase inhibitor and useful as a medicine for preventing or treating arteriosclerosis.

SOLUTION: This medicinal composition is used by combining one or two or more kinds of agents selected from (A) angiotensin II receptor antagonists and (B) angiotensin converting enzyme inhibitors and one or two or more kinds of (C) HMG-CoA reductase inhibitors, preferably combining one kind of agent selected from agents A and B with one kind of the agent C. As the preferable manner suitable as the medicine, the agent A is phenyltetrazole compound, etc., and the agent B is tetrahydrothiazepin, and the agent C is statine, etc. The daily dose of the agents A and B is about 0.01-200mg/adult and the daily dose of the agent C is about 0.5-100mg and administration rout of the medicine is generally oral rout and the medicine is administered in divided one to several portions.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

BEST AVAILABLE COPY

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-81633

(43) 公開日 平成10年(1998) 3月31日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 45/06	A E D		A 6 1 K 45/06	A E D
31/215			31/215	
31/35			31/35	
31/40			31/40	
31/41	A B X		31/41	A B X
審査請求 未請求 請求項の数16 O L (全 11 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号	特願平9-183376	(71) 出願人	000001856 三共株式会社 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号
(22) 出願日	平成9年(1997) 7月9日	(72) 発明者	辻田 代史雄 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
(31) 優先権主張番号	特願平8-185698	(72) 発明者	藤原 俊彦 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
(32) 優先日	平8(1996) 7月16日	(72) 発明者	佐田 登志夫 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	弁理士 大野 彰夫 (外2名) 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医薬組成物

(57) 【要約】

【課題】 大動脈における動脈硬化に対して、優れた進展抑制効果を有し、動脈硬化症予防剤若しくは治療剤として有用な薬剤の提供。

【解決手段】 動脈硬化症予防剤若しくは治療剤の有効成分であるアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤及びアンジオテンシン変換酵素阻害剤から成る群の薬剤から選択される1種又は2以上の薬剤とHMG-C o A還元酵素阻害剤の1種又は2以上の薬剤から成る組成物。

【特許請求の範囲】

【請求項1】アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤及びアンジオテンシン変換酵素阻害剤から成る群の薬剤から選択される1種又は2種以上の薬剤とHMG-C○A還元酵素阻害剤の1種又は2種以上の薬剤から成る医薬組成物。

【請求項2】アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤がビフェニルテトラゾール化合物又はビフェニルカルボン酸化合物であり、アンジオテンシン変換酵素阻害剤がテトラヒドロチアゼピン化合物、プロリン化合物、ヒリダジノジアゼピン化合物、グリシン化合物、イミダゾリジン化合物又はイソキノリン化合物である請求項1の医薬組成物。

【請求項3】アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤及びアンジオテンシン変換酵素阻害剤から成る群の薬剤が、CS-866、ロサルタン、カンデサルタン、バルサルタン、イルベサルタン、テモカプリル、カプトプリル、エナラプリル、リシノプリル、シラザプリル、デラプリル、アラセプリル、イミダプリル及びキナプリルから成る群の薬剤である請求項1の医薬組成物。

【請求項4】アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤及びアンジオテンシン変換酵素阻害剤から成る群の薬剤が、CS-866、ロサルタン、カンデサルタン、テモカプリル、カプトプリル及びエナラプリルから成る群の薬剤である請求項1の医薬組成物。

【請求項5】アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤及びアンジオテンシン変換酵素阻害剤から成る群の薬剤が、CS-866、ロサルタン及びカンデサルタンから成る群の薬剤である請求項1の医薬組成物。

【請求項6】アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤及びアンジオテンシン変換酵素阻害剤から成る群の薬剤が、CS-866である請求項1の医薬組成物。

【請求項7】アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤及びアンジオテンシン変換酵素阻害剤から成る群の薬剤が、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤から成る群の薬剤である請求項1の医薬組成物。

【請求項8】アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤及びアンジオテンシン変換酵素阻害剤から成る群の薬剤が、CS-866、ロサルタン、カンデサルタン、バルサルタン及びイルベサルタンから成る群の薬剤である請求項1の医薬組成物。

【請求項9】アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤及びアンジオテンシン変換酵素阻害剤から成る群の薬剤が、アンジオテンシン変換酵素阻害剤から成る群の薬剤である請求項1の医薬組成物。

【請求項10】アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤及びアンジオテンシン変換酵素阻害剤から成る群の薬剤が、テモカプリル、カプトプリル及びエナラプリルから成る群である請求項1の医薬組成物。

【請求項11】アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤及び

アンジオテンシン変換酵素阻害剤から成る群の薬剤が、テモカプリルである請求項1の医薬組成物。

【請求項12】HMG-C○A還元酵素阻害剤が、スタチン化合物である請求項1乃至11の医薬組成物。

【請求項13】HMG-C○A還元酵素阻害剤が、アラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、リバスタチン及びアルトバスタチンから成る群の薬剤である請求項1乃至11の医薬組成物。

【請求項14】HMG-C○A還元酵素阻害剤が、アラバスタチン、ロバスタチン及びシンバスタチンから成る群の薬剤である請求項1乃至11の医薬組成物。

【請求項15】HMG-C○A還元酵素阻害剤が、アラバスタチンである請求項1乃至11の医薬組成物。

【請求項16】請求項1乃至15の薬剤から成る動脈硬化症の予防剤又は治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤及びアンジオテンシン変換酵素阻害剤から成る群の薬剤から選択される1種または2種以上の薬剤とHMG-C○A還元酵素阻害剤の1種又は2種以上の薬剤から成る医薬組成物（特に、動脈硬化症予防薬又は治療薬）に関する。

【0002】

【従来の技術】食事の欧米化や人口の高齢化等に伴い、アテローム性動脈硬化症は増加の一途をたどっている。本疾患は、心筋梗塞や脳梗塞、脳溢血等が主因であり、その有効な予防及び治療法が求められている。アテローム性動脈硬化症をもたらす危険因子として、高脂血症（特に、高コレステロール血症）のほか、高血圧症、インスリン抵抗性に基づく糖代謝異常があげられる。また、これらの危険因子は合併症（シンドロームX）として発病する場合が多く、互いに病因が絡みあっていると考えられている〔ダイアビーティス、第37巻、第1595頁乃至第1607頁（1988年）：Diabetes, 37, 1595-1607（1988）〕。アテローム性動脈硬化症を予防及び治療する目的で、高脂血症、高血圧症又はインスリン抵抗性等の各危険因子を抑制する試みがこれまでなされてきた。アラバスタチンのようなHMG-C○A還元酵素阻害剤は、高脂血症を改善するが、単剤でのアテローム性動脈硬化の抑制効果は十分とは言えない〔バイオケミカ・エト・バイオフィジカ・アクタ、第960巻、第294頁乃至302頁（1988年）：Biochim. Biophys. Acta, 960, 294-302（1988）〕。又、トログリタゾンのようなインスリン抵抗性改善剤でも、単剤でのアテローム性動脈硬化の抑制効果は十分とは言えない（特開平7-41423号公報）。近年、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤のようなレニン・アンジオテンシン系の抑制剤を正常血圧の高コレステロール血症の動物に投与すると、アテローム性動脈硬化

病変を抑制する報告がなされている〔ハイパーテンション、第15巻、第327頁乃至第331頁（1990年）：Hypertension, 15, 327-331（1990）、ジャパニーズ・サーキュレーション・ジャーナル、第60巻（補遺1）、第332頁（1996年）：Jpn. Circ. J., 60（Suppl. 1）, 332（1996）等〕。アンジオテンシンⅠⅠは、血管収縮作用のみならず、PDGFなどの増殖因子の産生刺激作用〔ハイパーテンション、第13巻、第706頁乃至第711頁（1989年）：Hypertension, 13, 706-711（1989）〕や好中球・マクロファージの遊走刺激作用〔ヨーロッパ・ハート・ジャーナル、第11巻、第100頁乃至第107頁（1990年）：Eur. Heart J., 11, 100-107（1990）〕等を有する。現時点では、レニン・アンジオテンシン系抑制剤の、アテローム性動脈硬化抑制のメカニズムは明らかではないが、血圧低下作用とは別の病変局所でのメカニズムによる可能性が考えられる。しかし、レニン・アンジオテンシン系の抑制剤は血清脂質を低下できず〔ジャーナル・オブ・カルディオバスキュラー・ファーマコロジー、第15巻、第S65頁乃至第S72頁（1990年）：J. Cardiovasc. Pharmacol., 15, S65-S72（1990）〕、単剤での治療には限界がある。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明者等は、動脈硬化症の予防と治療の重要性にかんがみて種々研究を重ねた結果、アンジオテンシンⅠⅠ受容体拮抗剤及びアンジオテンシン変換酵素阻害剤から成る群の薬剤から選択される1種又は2種以上の薬剤とHMG-COA還元酵素阻害剤の1種又は2種以上の薬剤を組み合わせる使用することにより、従来技術が内蔵する上述の問題点を解決し、動脈硬化症の予防又は及び治療効果の得られる方法を見いだすに至った。本発明は、アンジオテンシンⅠⅠ受容体拮抗剤及びアンジオテンシン変換酵素阻害剤か

ら成る群の薬剤から選択される1種又は2種以上の薬剤とHMG-COA還元酵素阻害剤の1種又は2種以上の薬剤から成る医薬組成物（特に、動脈硬化症予防薬又は治療薬）或はアンジオテンシンⅠⅠ受容体拮抗剤及びアンジオテンシン変換酵素阻害剤から成る群の薬剤から選択される1種又は2種以上の薬剤とHMG-COA還元酵素阻害剤の1種又は2種以上の薬剤を同時に又は時間を変えて投与するための医薬組成物（特に、動脈硬化症の予防又は治療のための医薬組成物）を提供する。

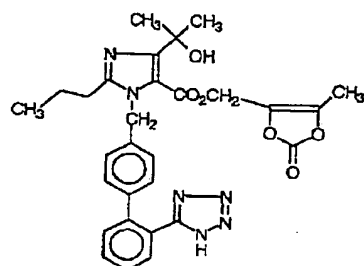
【0004】

【課題を解決するための手段】本発明の医薬組成物（特に、動脈硬化症の予防又は治療のための医薬組成物）の有効成分は、アンジオテンシンⅠⅠ受容体拮抗剤及びアンジオテンシン変換酵素阻害剤から成る群の薬剤から選択される1種又は2種以上の薬剤とHMG-COA還元酵素阻害剤の1種又は2種以上の薬剤から成る。

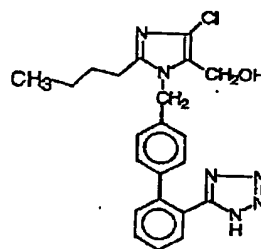
【0005】本発明の有効成分であるアンジオテンシンⅠⅠ受容体拮抗剤は、代表的なものとして、例えば、特開平5-78328号公報、特開昭63-23868号公報、特開平4-364171号公報、特開平4-159718号公報又は特表平4-506222号公報等に記載されているビフェニルテトラゾール化合物又はビフェニルカルボン酸化合物であり得、好適には、ビフェニルテトラゾール化合物であり、更に好適には、CS-866、ロサルタン、カンデサルタン、バルサルタン又はイルベサルタンであり、更に好適には、CS-866、ロサルタン又はカンデサルタンであり、特に好適には、CS-866である。以下に、アンジオテンシンⅠⅠ受容体拮抗剤の代表的なものの平面構造式を示す。

【0006】

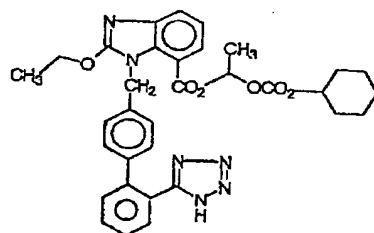
【化1】



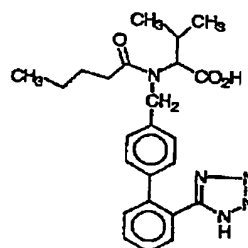
CS-866



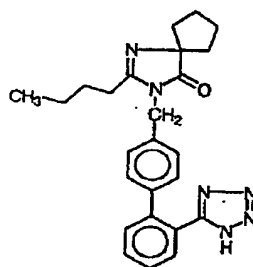
ロサルタン



カンデサルタン



バルサルタン



イルベサルタン

【0007】CS-866は、特開平5-78328号公報等に記載され、その化学名は、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル 4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-プロピル-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イルメチル]イミダゾール-5-カルボキシレートであり、本願のCS-866は、そのカルボン酸誘導体、カルボン酸誘導体の薬理上許容されるエステル(CS-866等)又はその薬理上許容される塩を包含する。

【0008】ロサルタン(DUP-753)は、特開昭63-23868号公報、米国特許第5,138,069号公報等に記載され、その化学名は、2-ブチル-4-クロロ-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イルメチル]-1H-イミダゾール-5-メタノールであり、本願のロサルタンは、その薬理上許容される塩(ロサルタン・カリウム塩等)を包含する。

【0009】カンデサルタン(TCV-116)は、特開平4-364171号公報、EP-459136号公

報、米国特許第5,354,766号公報等に記載され、その化学名は、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル 2-エトキシ-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イルメチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボキシレートであり、本願のカンデサルタンは、そのカルボン酸誘導体、カルボン酸誘導体の薬理上許容されるエステル(TCV-116等)又はその薬理上許容される塩を包含する。

【0010】バルサルタン(CGP-48933)は、特開平4-159718号公報、EP-433983号公報等に記載され、その化学名は、(S)-N-バレリル-N-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イルメチル]バリンであり、本願のバルサルタンは、その薬理上許容されるエステル又はその薬理上許容される塩を包含する。

【0011】イルベサルタン(SR-47436)は、特表平4-506222号公報、WO91-14679号公報等に記載され、その化学名は、2-N-ブチル-4-スピロシクロペンタン-1-[2'-(テトラゾール

ル-5-イル) ビフェニル-4-イルメチル]-2-イミダゾリン-5-オンであり、本願のイルベサルタンは、その薬理上許容される塩を包含する。

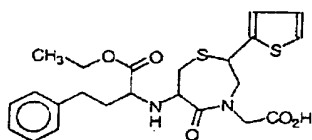
【0012】又、上記化合物が不斉炭素を有する場合には、本発明のアンジオテンシンⅠ受容体拮抗剤は、光学異性体及びそれらの異性体の混合物をも包含する。更に、上記化合物の水和物も包含する。

【0013】本発明の有効成分化合物であるアンジオテンシン変換酵素阻害剤は、代表的なものとして、例えば、特開昭61-267579号公報、特開昭52-116457号公報、米国特許第4,374,829号公報、特開昭58-126851号公報、特開昭58-206591号公報、特開昭57-77651号公報、特開昭55-9058号公報、特開昭58-203971号公報又

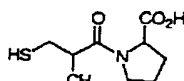
は特開昭63-258459号公報等に記載されているテトラヒドロチアゼピン化合物、プロリン化合物、ピリダジノジアゼピン化合物、グリシン化合物、イミダゾリン化合物又はイソキノリン化合物であり得、好適には、テモカプリル、カプトプリル、エナラプリル、リシノプリル、シラザプリル、デラプリル、アラセプリル、イミダプリル又はキナプリルであり、更に好適には、テモカプリル、カプトプリル又はエナラプリルであり、特に好適には、テモカプリルである。以下に、アンジオテンシン変換酵素阻害剤の代表的なものの平面構造式を示す。

【0014】

【化2】

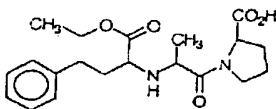


テモカプリル



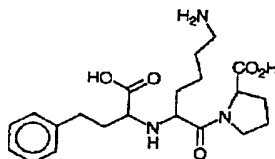
カプトプリル

Captopril



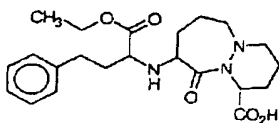
エナラプリル

Enalapril

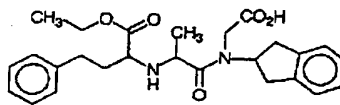


リシノプリル

Lisinopril



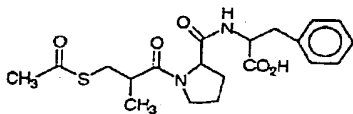
シラザプリル



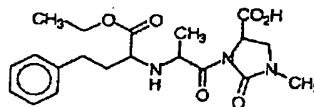
デラプリル

【0015】

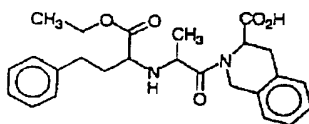
【化3】



アラセプリル



イミダプリル



キナプリル

Kinapril

【0016】テモカプリルは、特開昭61-26757

9号公報、米国特許第4,699,905号公報等に記載され、

その化学名は、(+)-(2S, 6R)-[6-(1S)-1-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピルアミノ]-5-オキソ-2-(2-チエニル)ペルヒドロ-1, 4-チアゼピン-4-イル酢酸であり、本願のテモカプリルは、そのジカルボン酸誘導体若しくはその薬理上許容される塩又はその薬理上許容されるモノエステル若しくはその薬理上許容される塩(テモカプリル塩酸塩等)を包含する。

【0017】カプトプリルは、特開昭52-116457号公報、米国特許第4,046,889号公報等に記載され、その化学名は、1-[(2S)-3-メルカプト-2-メチルプロピオニル]-L-プロリンであり、本願のカプトプリルは、その薬理上許容されるエステル又はその薬理上許容される塩を包含する。

【0018】エナラプリルは、米国特許第4,374,829号公報等に記載され、その化学名は、N-[(S)-1-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピル]-L-アラニル-L-プロリンであり、本願のエナラプリルは、その薬理上許容されるエステル又はその薬理上許容される塩(エナラプリルマレイン酸塩等)を包含する。

【0019】リシノプリルは、特開昭58-126851号公報、米国特許第4,555,502号公報等に記載され、その化学名は、(S)-1-[N²-(1-カルボキシ-3-フェニルプロピル)-L-リジル]-L-プロリンであり、本願のリシノプリルは、その薬理上許容されるエステル又はその薬理上許容される塩を包含する。

【0020】シラザプリルは、特開昭58-206591号公報、米国特許第4,512,924号公報等に記載され、その化学名は、(1S, 9S)-9-[(S)-1-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピルアミノ]オクタヒドロ-10-オキソ-6H-ピリダジノ[1, 2-α][1, 2]ジアゼピン-1-カルボン酸であり、本願のシラザプリルは、その薬理上許容されるエステル又はその薬理上許容される塩を包含する。

【0021】デラプリルは、特開昭57-77651号公報、米国特許第4,385,051号公報等に記載され、その化学名は、(S)-N-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-N-[N-(1-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピル)-L-アラニル]グリシンであり、本願のデラプリルは、その薬理上許容されるエステル又はその薬理上許容される塩を包含する。

【0022】アラセプリルは、特開昭55-9058号公報、米国特許第4,248,883号公報等に記載され、その

化学名は、1-(D-3-アセチルチオ-2-メチルプロパノイル)-L-アロリル-L-フェニルアラニンであり、本願のアラセプリルは、その薬理上許容されるエステル又はその薬理上許容される塩を包含する。

【0023】イミダプリルは、特開昭58-203971号公報、米国特許第4,508,727号公報等に記載され、その化学名は、(4S)-3-[(2S)-2-[(1S)-1-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピルアミノ]プロピオニル]-1-メチル-2-オキソイミダズリジン-4-カルボン酸であり、本願のイミダプリルは、その薬理上許容されるエステル又はその薬理上許容される塩を包含する。

【0024】キナプリルは、特開昭63-258459号公報、米国特許第4,761,479号公報等に記載され、その化学名は、(S)-2-[(2S)-2-(1S)-1-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピルアミノ]プロピオニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸であり、本願のキナプリルは、その薬理上許容されるエステル又はその薬理上許容される塩を包含する。

【0025】又、上記化合物が不斉炭素を有する場合には、本発明のアンジオテンシン変換酵素阻害剤は、光学異性体及びそれらの異性体の混合物をも包含する。更に、上記化合物の水和物も包含する。

【0026】本発明の他方の有効成分であるHMG-CoA還元酵素阻害剤は、本来、抗高脂血症の治療剤として使用され、それには微生物由来の天然物質、それから誘導される半合成物質、及び全合成化合物のすべてが含まれ、代表的なものとして、例えば、特開昭57-2240号公報、特開昭57-163374号公報、特開昭56-122375号公報、特表昭60-500015号公報、特開平1-216974号公報又は特開平3-58967号公報等に記載されているスタチン化合物であり得、好適には、アラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、リバスタチン又はアトルバスタチンであり、更に好適には、アラバスタチン、ロバスタチン又はシンバスタチンであり、特に好適には、アラバスタチンである。

【0027】以下に、HMG-CoA還元酵素阻害剤の代表的なものの平面構造式を示す。

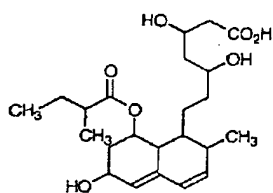
【0028】

【化4】

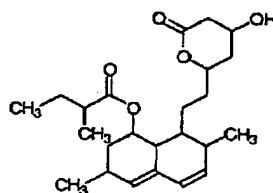
prunella

(7)

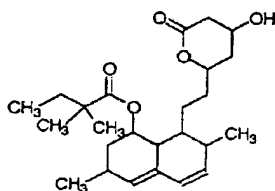
特開平10-81633



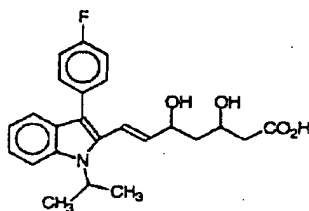
ブラバスタチン



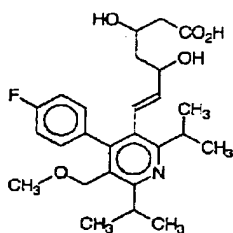
ロバスタチン



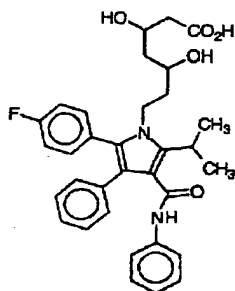
シンバスタチン



フルバスタチン



リバスタチン



アトルバスタチン

【0029】ブラバスタチンは、特開昭57-2240号公報、米国特許第4,346,227号公報等に記載され、その化学名は、(+)-(3R, 5R)-3, 5-ジヒドロキシ-7-[(1S, 2S, 6S, 8S, 8aR)-6-ヒドロキシ-2-メチル-8-[(S)-2-メチルブチリロキシ]-1, 2, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-1-ナフチル]ヘプタン酸であり、本願のブラバスタチンは、そのラクトン閉環体又はその薬理上許容される塩（ブラバスタチンナトリウム塩等）を包含する。

【0030】ロバスタチンは、特開昭57-163374号公報、米国特許第4,231,938号公報等に記載され、その化学名は、(+)-(1S, 3R, 7S, 8S, 8aR)-1, 2, 3, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-3, 7-ジメチル-8-[2-[(2R, 4R)-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2H-ピラン-2-イル]エチル]-1-ナフチル (S)-2-メチルブチレートであり、本願のロバスタチンは、そのラクトン閉環体又はそのラクトン閉環体の薬理上許容される塩（ナトリウム塩等）を包含する。

【0031】シンバスタチンは、特開昭56-122375号公報、米国特許第4,444,784号公報等に記載さ

れ、その化学名は、(+)-(1S, 3R, 7S, 8S, 8aR)-1, 2, 3, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-3, 7-ジメチル-8-[2-[(2R, 4R)-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2H-ピラン-2-イル]エチル]-1-ナフチル 2, 2-ジメチルブチレートであり、本願のシンバスタチンは、そのラクトン閉環体又はそのラクトン閉環体の薬理上許容される塩（ナトリウム塩等）を包含する。

【0032】フルバスタチンは、特表昭60-500015号公報、米国特許第4,739,073号公報等に記載され、その化学名は、(±)(3R*, 5S*, 6E)-7-[3-(4-フルオロフェニル)-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-2-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸であり、本願のフルバスタチンは、そのラクトン閉環体又はその薬理上許容される塩（ナトリウム塩等）を包含する。

【0033】リバスタチン (BAY-W-6228) は、特開平1-216974号公報、米国特許第5,006,530号公報等に記載され、その化学名は、(3R, 5S, 6E)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-2, 6-ジ(1-メチルエチル)-5-メトキシメチルピリジン-3-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-6-

ヘプテン酸であり、本願のリバスタチンは、そのラクトン閉環体又はその薬理上許容される塩（ナトリウム塩等）を包含する。

【0034】アトルバスタチン（CI-981）は、特開平3-58967号公報、米国特許第5,273,995号公報等に記載され、その化学名は、(3R, 5S)-7-[2-(4-フルオロフェニル)-5-(1-メチルエチル)-3-フェニル-4-フェニルアミノカルボニル-1H-ピロール-1-イル]-3, 5-ジヒドロキシヘプタン酸であり、本願のアトルバスタチンは、そのラクトン閉環体又はその薬理上許容される塩（ナトリウム塩、カルシウム塩等）を包含する。

【0035】又、上記化合物が不斉炭素を有する場合には、本発明のHMG-C_oA還元酵素阻害剤は、光学異性体及びそれらの異性体をも包含する。更に、上記化合物の水和物も包含する。

【0036】本発明において、アンジオテンシンII受容体拮抗剤及びアンジオテンシン変換酵素阻害剤から成る群の薬剤（好適には、アンジオテンシンII受容体拮抗剤から成る群の薬剤）は、1種又は2種以上が選択され、HMG-C_oA還元酵素阻害剤も、1種又は2種以上が選択されるが、好適には、アンジオテンシンII受容体拮抗剤及びアンジオテンシン変換酵素阻害剤から成る群の薬剤から1種が選択され、HMG-C_oA還元酵素阻害剤から1種が選択され、組み合わせて使用される。

【0037】本発明の医薬組成物の好適な態様は、

(1) 有効成分のアンジオテンシンII受容体拮抗剤がビフェニルテトラゾール化合物又はビフェニルカルボン酸化合物であり、アンジオテンシン変換酵素阻害剤がテトラヒドロチアゼピン化合物、プロリン化合物、ピリダジノジアゼピン化合物、グリシン化合物、イミダゾリジン化合物又はイソキノリン化合物である医薬組成物、
(2) 有効成分のアンジオテンシンII受容体拮抗剤及びアンジオテンシン変換酵素阻害剤から成る群の薬剤が、CS-866、ロサルタン、カンデサルタン、バルサルタン、イルベサルタン、テモカプリル、カプトプリル、エナラプリル、リシノプリル、シラザプリル、デラプリル、アラセプリル、イミダプリル及びキナプリルから成る群の薬剤である医薬組成物、(3) 有効成分のアンジオテンシンII受容体拮抗剤及びアンジオテンシン変換酵素阻害剤から成る群の薬剤が、CS-866、ロサルタン、カンデサルタン、テモカプリル、カプトプリル及びエナラプリルから成る群の薬剤である医薬組成物、(4) 有効成分のアンジオテンシンII受容体拮抗剤及びアンジオテンシン変換酵素阻害剤から成る群の薬剤が、CS-866、ロサルタン及びカンデサルタンから成る群の薬剤である医薬組成物、(5) 有効成分のアンジオテンシンII受容体拮抗剤及びアンジオテンシン変換酵素阻害剤から成る群の薬剤が、CS-866であ

る医薬組成物、(6) 有効成分のアンジオテンシンII受容体拮抗剤及びアンジオテンシン変換酵素阻害剤から成る群の薬剤が、アンジオテンシンII受容体拮抗剤から成る群の薬剤である医薬組成物、(7) 有効成分のアンジオテンシンII受容体拮抗剤及びアンジオテンシン変換酵素阻害剤から成る群の薬剤が、CS-866、ロサルタン、カンデサルタン、バルサンタン及びイルベサルタンから成る群の薬剤である医薬組成物、(8) 有効成分のアンジオテンシンII受容体拮抗剤及びアンジオテンシン変換酵素阻害剤から成る群の薬剤が、アンジオテンシン変換酵素阻害剤から成る群の薬剤である医薬組成物、(9) 有効成分のアンジオテンシンII受容体拮抗剤及びアンジオテンシン変換酵素阻害剤から成る群の薬剤が、テモカプリル、カプトプリル及びエナラプリルから成る群である医薬組成物、(10) 有効成分のアンジオテンシンII受容体拮抗剤及びアンジオテンシン変換酵素阻害剤から成る群の薬剤が、テモカプリルである医薬組成物、(11) 有効成分のHMG-C_oA還元酵素阻害剤が、スタチン化合物である医薬組成物、(12) 有効成分のHMG-C_oA還元酵素阻害剤が、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、リバスタチン及びアルトバスタチンから成る群の薬剤である医薬組成物、(13) 有効成分のHMG-C_oA還元酵素阻害剤が、プラバスタチン、ロバスタチン及びシンバスタチンから成る群の薬剤である医薬組成物及び(14) 有効成分のHMG-C_oA還元酵素阻害剤が、プラバスタチンである医薬組成物をあげることができる。

【0038】また、有効成分のアンジオテンシンII受容体拮抗剤およびアンジオテンシン変換酵素阻害剤から成る群の薬剤を(1)-(10)から成る群から選択し、有効成分のHMG-C_oA還元酵素阻害剤を(11)-(14)から成る群から選択し、これらを任意に組合せて得られる医薬組成物も好適であり、例えば、以下のものをあげることができる。

【0039】(15) 有効成分のアンジオテンシンII受容体拮抗剤がビフェニルテトラゾール化合物又はビフェニルカルボン酸化合物であり、アンジオテンシン変換酵素阻害剤がテトラヒドロチアゼピン化合物、プロリン化合物、ピリダジノジアゼピン化合物、グリシン化合物、イミダゾリジン化合物又はイソキノリン化合物であり、有効成分のHMG-C_oA還元酵素阻害剤が、スタチン化合物である医薬組成物、(16) 有効成分のアンジオテンシンII受容体拮抗剤及びアンジオテンシン変換酵素阻害剤から成る群の薬剤が、CS-866、ロサルタン、カンデサルタン、バルサンタン、イルベサルタン、テモカプリル、カプトプリル、エナラプリル、リシノプリル、シラザプリル、デラプリル、アラセプリル、イミダプリル及びキナプリルから成る群の薬剤であり、有効成分のHMG-C_oA還元酵素阻害剤が、プラバス

タチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、リバスタチン及びアルトバスタチンから成る群の薬剤である医薬組成物、(17)有効成分のアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤及びアンジオテンシン変換酵素阻害剤から成る群の薬剤が、CS-866、ロサルタン、カンデサルタン、テモカプリル、カプトプリル及びエナラプリルから成る群の薬剤であり、有効成分のHMG-COA還元酵素阻害剤が、アラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、リバスタチン及びアルトバスタチンから成る群の薬剤である医薬組成物、(18)有効成分のアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤及びアンジオテンシン変換酵素阻害剤から成る群の薬剤が、CS-866、ロサルタン、カンデサルタン、テモカプリル、カプトプリル及びエナラプリルから成る群の薬剤であり、有効成分のHMG-COA還元酵素阻害剤が、アラバスタチン、ロバスタチン及びシンバスタチンから成る群の薬剤である医薬組成物、(19)有効成分のアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤及びアンジオテンシン変換酵素阻害剤から成る群の薬剤が、CS-866、ロサルタン、カンデサルタン、テモカプリル、カプトプリル及びエナラプリルから成る群の薬剤であり、有効成分のHMG-COA還元酵素阻害剤が、アラバスタチンである医薬組成物、(20)有効成分のアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤及びアンジオテンシン変換酵素阻害剤から成る群の薬剤が、CS-866及びテモカプリルから成る群の薬剤であり、有効成分のHMG-COA還元酵素阻害剤が、アラバスタチン、ロバスタチン及びシンバスタチンから成る群の薬剤である医薬組成物、(21)有効成分のアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤及びアンジオテンシン変換酵素阻害剤から成る群の薬剤が、CS-866及びテモカプリルから成る群の薬剤であり、有効成分のHMG-COA還元酵素阻害剤が、アラバスタチンである医薬組成物、(22)有効成分のアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤及びアンジオテンシン変換酵素阻害剤から成る群の薬剤が、CS-866であり、有効成分のHMG-COA還元酵素阻害剤が、アラバスタチンである医薬組成物及び(23)有効成分のアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤及びアンジオテンシン変換酵素阻害剤から成る群の薬剤が、テモカプリルであり、有効成分のHMG-COA還元酵素阻害剤が、アラバスタチンである医薬組成物。

【0040】

【発明の実施の形態】本発明の医薬組成物(特に、動脈硬化症の予防又は治療のための組成物)の有効成分であるアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤及びアンジオテンシン変換酵素阻害剤から成る群の薬剤から選択される1種又は2以上の薬剤とHMG-COA還元酵素阻害剤の1種又は2以上の薬剤から成る薬剤は、大動脈における動脈硬化に対して、優れた進展抑制効果を有し、四肢関節部に発症する黄色腫に対して、優れた発症抑制効果を

有し、毒性も弱いため、動脈硬化症予防剤又は治療剤(特に、治療剤)又は黄色腫の予防剤又は治療剤(特に、治療剤)として有用である。本発明によれば、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤及びアンジオテンシン変換酵素阻害剤から成る群の薬剤とHMG-COA還元酵素阻害剤とは、それらが組み合わせられ、使用されることより各々の単剤と比べ、優れた効果を示す。又、このような効果は、必ずしも2系統の薬剤が同時に体内に存在していなくてももたらされる。即ち、2系統の薬剤が同時にある程度以上の血中濃度を有さなくても効果を示すのである。推測によれば、本発明に使用される2系統の薬剤は、共に、生体内に取り込まれて受容体に到達すれば、生体内の「スイッチ」を入れる作用を果たし、従って、投与後の経過時間につれてはやその血中濃度では作用を示さないように見えても、実際は「スイッチ」はすでに入っており、一方の系統の物質が有する動脈硬化の予防又は治療効果が奏される。この状態において、他方の系統の薬剤が投与されると、その薬剤が有する動脈硬化の予防又は治療効果に加えて、先に投与された薬剤の効果が合さり、優れた効果が得られる。勿論、臨床上是両系統の薬剤が同時に投与されることが便宜であり、それゆえ、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤及びアンジオテンシン変換酵素阻害剤から成る群の薬剤とHMG-COA還元酵素阻害剤は、配合剤の形態で投与することができる。製剤技術上、両薬剤を物理的に同時に混合することが好ましくない場合は、それぞれの単剤を同時に投与することもできる。また、前述のとおり、2系統の薬剤は同時に投与しなくても優れた効果を奏するので、それぞれの単剤を適当な間隔を置いて相前後して投与することもできる。かかる2系統の薬剤によりもたらされる優れた効果が達成されるのに許容される最大限の2系統薬剤の投与間隔は、临床上又は動物実験により確認することができる。

【0041】本発明において使用されるアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤及びアンジオテンシン変換酵素阻害剤から成る群の薬剤とHMG-COA還元酵素阻害剤の投与ルートは、一般的に経口ルートである。従って、2系統の薬剤は、それぞれ単独で別々の単位投与形態に、又は混合して物理的に1個の単位投与形態に調製することができる。かかる単位投与形態は、たとえば、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤等であり得、通常の製剤技術により調製することができる。

【0042】本発明において使用されるアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤及びアンジオテンシン変換酵素阻害剤から成る群の薬剤とHMG-COA還元酵素阻害剤の投与量と投与比率は、個々の薬剤の活性、患者の症状、年齢、体重等の種々の条件により大幅に変化し得る。例えば、アンジオテンシン変換酵素阻害剤から成る群の薬剤を例にとると、カプトリルとCS-866とでは、高血圧ラットを用いたイン・ビボ(in vivo)の活性は異な

るので、これら2薬剤の投与量は理論的には1桁かそれ以上異なり得る。又、HMG-C α A還元酵素阻害剤は、本来的な用途である抗高脂血症剤としての用量よりも、本発明における動脈硬化症の予防又は治療の用途の場合はそれらの用量は低めになり得、また、アンジオテンシンII受容体拮抗剤及びアンジオテンシン変換酵素阻害剤から成る群の薬剤の併用によるすぐれた効果によって、それらの用量は更に低下し得る。例えば、CS-866とアラバスタチン又はテモカプリルとアラバスタチンを本発明の目的で使用する場合は、その本来的な用途である血圧降下剤及び抗高脂血症剤としての用量(mg薬量/日)である約0.1-200mg及び約5-100mgと比べて低く、それぞれ約0.05-100mg及び約1-80mgであり得る。

【0043】上述のとおり、本発明において使用されるアンジオテンシンII受容体拮抗剤及びアンジオテンシン変換酵素阻害剤から成る群の薬剤とHMG-C α A還元酵素阻害剤の用量は大幅に変わり得るが、一般的に言って、それらの用量(mg薬量/日)は、それぞれ約0.01-200mg及び約0.5-100mgであり得る。

【0044】これら2系統の薬剤の投与量の比率も、また、大幅に変わりうるが、一般的に言って、アンジオテンシンII受容体拮抗剤及びアンジオテンシン変換酵素阻害剤から成る群の薬剤とHMG-C α A還元酵素阻害剤の投与量比率は、重量比で、1:500ないし50

0:1の範囲内であり得る。

【0045】本発明において、アンジオテンシンII受容体拮抗剤及びアンジオテンシン変換酵素阻害剤から成る群の薬剤とHMG-C α A還元酵素阻害剤は、それぞれ上記の投与量を1日1回、又は数回に分割して、それぞれを同時に、又は時間を異にして別々に、投与される。

【0046】以下に、実施例及び製剤例をあげて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

【0047】

【実施例】

実施例1

動脈硬化進展抑制作用

2-3ヶ月齢のWHHLウサギ〔ワタナベ遺伝性高脂血ウサギ：既出（バイオケミカ・エト・バイオフィジカ・アクタ：Biochimica et Biophysica Acta）等〕6乃至7匹を一群として用い、一定量の薬剤を32週間経口投与した。尚、摂食量は1匹あたり、120g/日に制限した。薬剤投与開始直前並びに薬剤投与開始後4、8、12、16、20、24、28及び32週の時点で採血し、総コレステロール値(mg/dl)を測定した。また、32週目に被験動物を解剖し、大動脈病変面積率(%)を調べた。それらの結果を表1に示す。

【0048】

【表1】

実験 番号	試験化合物	投与量 (mg/kg)	動物 数	血漿コレステ ロール(mg/dl)	弓部病変面積率(%)
1	CS-866 +アラバスタチン*)	1**) 50	6	446 \pm 31	58 \pm 7
2	テモカプリル +アラバスタチン*)	1**) 50	7	406 \pm 46	62 \pm 9
	CS-866	1**) 6	6	659 \pm 38	68 \pm 10
	テモカプリル	1**) 6	6	667 \pm 21	76 \pm 4
	アラバスタチン*)	50 7	7	437 \pm 27	80 \pm 5
	対照群	- 7	7	670 \pm 28	83 \pm 6

*) ナトリウム塩を用いた。

**) 0.5mg/kgを1日2回投与した。

【0049】製剤例1

錠剤

CS-866	4.0 mg
アラバスタチンナトリウム塩	200.0
乳糖	244.0
トウモロコシデンプン	50.0
ステアリン酸マグネシウム	2.0
	500 mg

上記処方の粉末を混合し、打錠機により打錠して、1錠500mgの錠剤とする。

【0050】この錠剤は必要に応じて、糖衣を施すことができる。

【0051】

【発明の効果】本発明のアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤及びアンジオテンシン変換酵素阻害剤から成る群の薬剤から選択される1種又は2以上の薬剤とインスリン

HMG-C o A還元酵素阻害剤の1種又は2以上の薬剤から成る組成物は、大動脈における動脈硬化に対して、優れた進展抑制効果を有し、四肢関節部に発症する黄色腫に対して、優れた発症抑制効果を有し、毒性も弱いため、医薬、特に、動脈硬化症予防剤若しくは治療剤（特に、治療剤）又は黄色腫の予防剤若しくは治療剤（特に、治療剤）として有用である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K	31/415		A 6 1 K 31/415	
	31/435		31/435	
	31/55		31/55	
	38/00		37/02	

(72)発明者 前田 尚之
東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内